

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

709

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Rafael SANTONI CALERO

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris

Né le 24 Septembre 1911, à Saint-Domingue (R. D.)

L'INTOXICATION PAR LE SÉLÉNIUM

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Rafael SANTONI CALERO

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris
Né le 24 Septembre 1911, à Saint-Domingue (R. D.)

L'INTOXICATION PAR LE SÉLÉNIUM

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{me} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie
 MÈNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
AIAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*Dont je n'oublierai jamais les
sacrifices faits pour moi.*

*Qu'elle veuille bien trouver ici
un très faible témoignage de ma
gratitude et de ma profonde affec-
tion.*

A MA FEMME

*Son dévouement et sa sollicitude
ont été pour moi un réconfort pen-
dant mes années d'études.*

*Qu'elle trouve ici une preuve
sincère de ma tendresse.*

A MES FRÈRES

A ENRIQUE HENRIQUEZ

*Puissé-je suivre le merveilleux
exemple qu'a été sa vie.*

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale de Paris
Conseiller technique du Ministère de la Santé Publique
Inspecteur Général des Services techniques d'Hygiène
à la Préfecture de la Seine
Officier de la Légion d'Honneur

*Que je remercie profondément
pour le grand honneur qu'il me
fait en acceptant la Présidence
de cette Thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUVOIR

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse, et que je remercie vivement
pour ses précieux conseils, ainsi
que pour le bienveillant accueil
qu'il m'a toujours réservé.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Directeur des Laboratoires de contrôle
du Ministère de la Santé Publique,
et de l'Académie de Médecine de Paris
Pharmacien en chef du groupe hospitalier Necker-Enfants-Malades

*Hommage de respectueuse re-
connaissance.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ABRAMI.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LŒPER.

MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. SÉZARY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. METZGER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MARION.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. CLAUDE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TERRIEN.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT
DE MÉDECINE COLONIALE DE PARIS

A MON MAITRE ET AMI GEORGES BROUET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

*Qu'il trouve ici l'expression de
ma profonde reconnaissance pour
tout ce qu'il a fait pour moi.*

A MADAME JACQUELINE BROUET-SAINTON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Hommage respectueux.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE SAINT-DOMINGUE

A DOLLY (*In Memoriam*)

*Que son doux souvenir ne me
quitte jamais.*

INTRODUCTION

Jusqu'aujourd'hui l'intoxication par le sélénium n'avait donné lieu à aucun travail d'importance en France.

Monsieur le Professeur Agrégé DUVOIR a pensé qu'il serait intéressant de rassembler les connaissances actuelles sur ce sujet. Nous remercions profondément Monsieur le Professeur Agrégé DUVOIR de nous avoir fait confiance en nous donnant ce sujet pour faire notre thèse. Nous faisons appel à son indulgence pour excuser les défauts de ce travail que, inspiré par lui, nous aurions voulu parfait.

Il nous a fallu remonter jusqu'en 1912 pour trouver, dans les très intéressants travaux de M. DUHAMEL sur le sélénium colloïdal, les seules expériences faites en France.

C'est à l'Etranger, presque exclusivement aux États-Unis d'Amérique, qu'à la suite de la découverte de Franke (lequel a identifié le sélénium comme la véritable cause de la « maladie alkali » qui apparaît chez les animaux se nourrissant de végétaux croissant sur certains terrains du Sud des

États-Unis qui contiennent du sélénium) que différents auteurs, comme SMITH, WESTFALL, STOHL-MANN, LILLIE, et surtout H. C. DUDLEY, se sont occupés de la question et ont fait, sur le sélénium et ses dérivés, des études expérimentales dignes d'intérêt.

Ces travaux, épars dans différentes publications scientifiques, ont été assez difficiles à réunir. Nous remercions la direction du Bureau International de Travail à Paris, où nous avons fait des recherches et qui a eu l'obligeance de faire venir pour nous, de Genève, les articles nécessaires à la préparation de ce travail.

Il se peut qu'il y ait des articles ou des expériences qui ont échappé à nos recherches. Nous nous en excusons.

Avant d'entrer en matière, nous remercions vivement Monsieur le Professeur R. FABRE, pour l'accueil qu'il nous a réservé, ainsi que Monsieur le Docteur G. HAUSSE, directeur de l'Institut des Maladies Professionnelles de Paris, qui nous a aidé de ses précieux conseils.

Et surtout, nous tenons à assurer Monsieur le Docteur Georges BROUET, qui nous a toujours guidé de ses bons conseils et honoré de son amitié, de notre profonde reconnaissance.

Notre travail comportera les parties suivantes :

— *Etude Physico-chimique du sélénium.*

1. — Le sélénium. Distribution dans la nature.
2. — Propriétés physico-chimiques.

3. — Caractérisation du sélénium.

4. — Applications industrielles et médicales du sélénium.

— *Toxicité du sélénium pour les organismes vivants.*

1. — Action toxique de terrains sélénifères.

2. — Étude expérimentale de la toxicité du sélénium et ses dérivés :

A. — Action sur les microorganismes.

B. — Expérimentation des principaux dérivés du sélénium sur différentes espèces.

C. — Action toxique chez l'homme.

— *L'Intoxication professionnelle par le sélénium.*

1. — Étiologie-Pathogénie. Les dangers industriels du sélénium.

2. — Symptômes et évolution.

3. — Diagnostic.

4. — Anatomie Pathologique.

5. — Physiopathologie.

6. — Traitement.

7. — Prophylaxie.

— *Etude Médico-légale.*

— *Conclusions.*

ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE SÉLÉNIUM

1. — Le sélénium. Distribution dans la nature

Le sélénium (Symbole Se., Poids atomique 79,2., nombre atomique 34) appartient au groupe sulfurique. Rare à l'état pur, on le trouve surtout à l'état de combinaisons. La plus importante est le Zorgite (Séléniure double de cuivre et de Plomb, souillé de Fer et Argent) pouvant contenir plus de 30 % de sélénium. On trouve ce minéral en République Argentine, dans la région du Plata.

On trouve aussi du sélénium, mais en quantité moindre dans l'Euchraïte (Séléniure double de cuivre et d'argent) au Chili ; dans la Berzeline, dans la Crookesite étudié par BERZÉLIUS, dans la Clausthalite qu'on trouve en Argentine et dans le Harz (Allemagne) et dans cette dernière région dans le Lehrbachite de la Naumannite.

On a trouvé encore des minerais contenant du sélénium au Japon et au Honduras ; dans certains terrains du sud des États-Unis d'Amérique (South Dakota) dont nous parlerons plus loin.

La présence du sélénium a été signalée dans les

laves du Vésuve, les pyrites, le soufre, la pechblende (Congo Belge), dans l'acide sulfurique, le sulfite acide et, par là, dans la fabrication des celluloses sulfitées. La principale source du sélénium, pour les besoins commerciaux, est constituée par les boues des raffineries électrolytiques du cuivre.

Dans le règne animal, GASMANN le trouve normalement dans le corps humain en quantités infimes : les dents saines en contiennent une quantité de 0,056 %. On en trouve aussi dans l'urine : 0,0011 % dans l'urine du mâle et seulement 0,00009 % dans celle de la femelle, il ne donne pas d'explications sur cette différence. FRITSCH a contesté tous ces résultats.

Dans le règne végétal, on le rencontre dans les plantes poussant sur des terrains qui contiennent du sélénium, nous verrons plus loin l'action de ces végétaux sur les animaux.

C'est BERZÉLIUS qui a mis en évidence, en 1817, le sélénium pour la première fois dans les boues de chambres de plomb. Cet élément se volatilise avec l'anhydride sulfureux et arrive dans les chambres où il se dépose en partie. BERZÉLIUS l'a extrait en lavant les boues et en les traitant par une solution concentrée de cyanure de potassium. Après filtration, il précipita, avec l'acide chlorhydrique le sélénium qu'il oxyda avec l'acide nitrique. Par évaporation, il obtint de l'oxyde de sélénium solide qu'il purifia en sublimant. L'oxyde est réduit à un sélénium métallique par une solution aqueuse d'anhydride sulfureux.

D'autres méthodes sont employées pour extraire le sélénium :

- de l'acide sulfurique ;
- des suies et des dépôts des chambres de plomb pour la préparation de l'acide sulfurique ; des poussières des fours à pyrites et des fours à soufre ;
- des boues de raffinage électrolytique du cuivre, principale source commerciale (DUDLEY).

2. — Propriétés physico-chimiques

Le sélénium se présente sous des aspects physiques très différents. On distingue essentiellement les états allotropiques suivants :

1^o *Le sélénium vitreux*, de couleur noire, est obtenu par refroidissement de l'élément fondu. Il atteint la température ordinaire sans se cristalliser, il est donc amorphe. Sous faible épaisseur et à l'état de poudre très fine il présente une teinte rougeâtre.

2^o *Le sélénium rouge*, dit « amorphe », se produit le plus souvent par l'action des réducteurs, tels que le gaz sulfureux sur les solutions d'acide sélénieux. Porté à 90° il devient rapidement noir et cristallin (variété grise). Certains auteurs ont identifié le sélénium amorphe à la variété vitreuse (COSTE).

3^o *Le sélénium rouge cristallisé*. MITSCHERLICH a signalé que le sélénium vitreux obtenu par coulée dans l'eau froide, se recouvre de cristaux rouges lorsqu'on le plonge dans le sulfure de carbone, ou

il est légèrement soluble. C'est le sélénium « rouge cristallisé » qui se sépare en outre des solutions de sélénium amorphe dans le dissolvant. Il est lui même soluble dans le sulfure de carbone.

4^o *Le sélénium gris ou métallique*, résulte de la transformation d'une des autres formes quelconques chauffée au-dessous du point de fusion à une température voisine de 100°. C'est cette variété qui se forme lorsque le sélénium est libéré par l'action de l'air sur un séléniure alcalin.

Fusion : Le sélénium fond à 217° (Le sélénium rouge cristallisé à 200°).

Ebullition : Le sélénium bout entre 676° et 683°.

Solubilité : Le sélénium vitreux ou amorphe : soluble dans le sulfure de carbone mais très faiblement : 0,1 % à 46° ; et 0,016 à 0°. Soluble dans l'acide sulfurique qui le colore en vert. La variété grise est insoluble dans le sulfure de carbone.

Allotropie dynamique. — Le sélénium amorphe est peu conducteur. La variété grise l'est beaucoup plus, et sa conductibilité est plus élevée à la lumière qu'à l'obscurité. Elle subit des variations anormales sous l'influence des changements de température.

Une variété très intéressante est le sélénium colloïdal, seule préparation séléniqne essayée en thérapeutique. Le sélénium colloïdal peut être obtenu par différentes méthodes :

a) Réduction d'une solution de SeO_2 par l'acide sulfureux.

b) Réduction de la même solution par l'hydrate d'hydrazine.

c) Electrolyse avec une cathode de sélénium, une anode de platine et une solution neutre de SeO_2 .

d) Pulvérisation électrique analogue à celle que l'on emploie pour tous les métaux.

Il se présente sous forme de solutions rouges, fortement fluorescentes. La suspension est peu stable, et la floculation est favorisée par la congélation, les électrolytes, etc.

Le dosage peut se faire volumétriquement par action de cyanure de potassium qui produit un sélénocyanate. On titre l'excès de cyanuré. Le sélénium colloïdal électrique a été très étudié par G. B. DUHAMEL, qui a fait d'importantes expériences et a montré son faible pouvoir toxique, à l'opposé de l'acide sélénieux, très toxique.

Propriétés électriques. — Le sélénium vitreux est mauvais conducteur de la chaleur et de l'électricité. Sous l'action du rayonnement du radium, le sélénium s'électrise négativement, tandis que normalement il prend la charge positive. Il présente la curieuse propriété d'être d'autant meilleur conducteur de l'électricité qu'il est fortement éclairé, propriété comme nous le verrons plus loin, très utilisée dans l'industrie.

Propriétés chimiques. — A la température ordinaire il est insensible à l'oxydation. Le sélénium brûle à chaud avec une flamme bleue et en répandant une odeur de raifort pourri. Il peut se combiner

avec les halogènes, avec le phosphore, l'arsenic, le bismuth, le sodium, le lithium, le potassium, etc. Mais il n'a pu être uni directement ni au carbone ni au silicium. Il agit sur les corps composés, en décomposant par exemple le chlorure de soufre. L'eau oxygénée l'attaque et le transforme en acide sélénique.

On l'a employé comme catalyseur pour l'hydrogénation du charbon. Il favorise l'action des solutions de bisulfite de sodium pour l'obtention de la cellulose.

3. — Caractérisation du sélénium

Réactions du sélénium. — Le sélénium ajouté à de l'acide sulfurique fumant lui communique une coloration verte par formation du composé SO_3Se . Cette même réaction se produit avec l'acide sulfurique concentré, mais elle est moins intense.

Une solution sulfurique concentrée d'hydroquinone permet de caractériser le sélénium dans un produit résultant du chauffage d'un minerai avec un mélange d'acide azotique concentré et d'acide sulfurique. On laisse refroidir à 50° ou 60° avant de faire intervenir le réactif, on observe alors une coloration vert-brun (PUTNANN).

L'acide sélénieux et ses sels sont facilement mis en évidence par le fait que les réducteurs libèrent le sélénium sous forme d'un précipité colloïdal de couleur rouge.

Les réducteurs utilisables sont particulièrement : l'acide sulfurique, l'hydrazone et ses sels, etc.

Le thiosulfate de sodium permet aussi de caractériser l'acide sélénieux dans une solution qui n'en contient pas plus de 1/20.000 (MEYER et JENNEK). La thiourée, agissant sur des solutions chlorhydriques, précipite le sélénium avec une sensibilité du millionième.

Le sélénium donnant de l'acide sélénieux par action de l'acide azotique, cette réaction permet de caractériser l'élément en faible quantité.

Différentes méthodes sont employées pour la recherche du sélénium dans l'acide sulfurique, dans le soufre ; pour la séparation du tellure, de l'arsenic, des métaux, etc.

Caractères des anneaux et des taches. — Le sélénium (d'après KOHN-ABREST) ne produit des anneaux (de teinte brune en général) que s'il est en quantité très considérables. M. KOHN-ABREST a constaté en introduisant dans l'appareil de Marsh des doses très appréciables (plusieurs centigrammes) de sélénium à l'état de séléniate de soude, qu'il ne se formait pas d'anneau notable en trois heures. Au cas où toutefois on a un doute sur la nature de l'anneau métallique obtenu, il serait facile de distinguer l'arsenic du sélénium. Il suffirait de dissoudre l'anneau dans l'acide nitrique, d'évaporer la solution, de reprendre le résidu par un peu d'eau, de verser le liquide ainsi obtenu dans un ou deux centimètres cubes de sulfite de soude acidulé par SO^4H^2 et de maintenir

l'ébullition. Il se produit dans ces conditions, un précipité rouge en présence du sélénium, même s'il s'agit de traces très faibles.

Dosage. — Le sélénium étant facilement transformé en acide sélénieux SeO^3H^2 , lui-même oxydable en acide sélénique SeO^4H^2 , son dosage est réalisé avantageusement à partir de ces deux composés. Dans ce but, on peut envisager deux voies différentes. La réduction de l'acide sélénieux en sélénium ; ou son oxydation en acide sélénique.

La réduction peut être obtenue par l'hydrazine, l'acide iodhydrique, le gaz sulfureux ou le bisulfite de sodium en solution chlorhydrique, le chlorure ou le sulfate de titane, etc...

Réduction de l'acide sélénieux. — Par l'hydrazine ou ses sels en milieu neutre : $\text{N}^2\text{H}^4 + \text{SeO}^3\text{H}^2 \rightarrow \text{Se} + \text{N}^2 + 3\text{H}^2\text{O}$, cette réaction produisant de l'azote gazeux et du sélénium libre, on base le dosage sur l'évaluation de l'une ou de l'autre de ces substances. On peut aussi évaluer l'excès d'hydrazine.

Oxydation de l'acide sélénieux. — Le procédé est basé sur la réaction suivante : $2\text{MnO}^4\text{K} + 3\text{SeO}^3\text{H}^2 + \text{H}^2\text{O} \rightarrow 2\text{KOH} + 2\text{MnO}^2 + \text{SeO}^4\text{H}^2$.

On opère en milieu alcalin et à chaud, on peut doser l'excès de permanganate par l'acide oxalique.

Les dosages peuvent aussi se faire par des méthodes électrométriques ou électrolytiques.

Microdosage en toxicologie. — VIGNOLI et SAVELLI proposent un procédé de dosage volumé-

trique permettant le titrage de très petites quantités de sélénium afin de pouvoir l'utiliser en toxicologie. Ce procédé comprend trois temps :

1^o Précipitation du sélénium par le sulfate d'hydrazine et isolement.

2^o Dissolution et oxydation de ce sélénium par l'eau de brome chlorhydrique.

3^o Titrage de l'acide sélénieux formé, par la méthode de MUTHMANN et SCHAFER qui consiste à réduire l'acide sélénieux par l'iodure de potassium en milieu acide avec libération d'iode. On titre cet iode par une solution d'hyposulfite.

Les auteurs font la critique de cette méthode et fixent les conditions (acidité, durée de réduction, etc.) dans lesquelles les différentes opérations doivent être exécutées ; ils montrent que cette méthode permet de titrer 1 milligramme de SeO_2 avec une erreur de 1/100.

Recherche et dosage dans les matières organiques. —

La recherche et le dosage du sélénium dans les matières organiques utilisent en général les méthodes indiquées ci-dessus, après un traitement ayant pour but la destruction plus ou moins complète des matières organiques. Nous donnons ci-après la technique employée par DUHAMEL et JUILLARD :

1^o Destruction de la matière organique par le procédé de DENIGÉS, à savoir : attaque à l'acide nitrique puis à l'acide sulfurique en présence d'une petite quantité de permanganate de potassium jusqu'à l'obtention d'un liquide parfaitement incolore.

Le liquide incolore ainsi obtenu après décomposition des matières est étendu d'eau distillée jusqu'à concurrence d'un volume égal à celui de la matière mise en jeu. (Pour les très petits organes, on étend arbitrairement à 25 cc.).

2° On additionne ensuite 20 à 25 cc. de cette solution d'un centimètre cube d'hydrate d'hydrazine à 50 %, il se fait un précipité de sulfate d'hydrazine que l'on sépare par filtration. On concentre le filtrat au bain-marie et on voit apparaître, si les matières contiennent du sélénium, une coloration rouge-brun qui peut aller de la simple teinte jusqu'au précipité.

D'autres techniques peuvent être utilisées : technique de Carius, peroxyde de sodium dans une bombe, combustion par l'oxygène en présence du platine (WREDE).

Nous exposerons plus loin, dans le chapitre consacré à l'intoxication humaine, la technique de la recherche du sélénium dans l'urine qui caractérise l'intoxication chez l'homme.

4. — Applications industrielles et médicales du sélénium

L'emploi du sélénium dans l'industrie croît de jour en jour. Voici quelques chiffres que nous empruntons à H. C. DUDLEY, aux États-Unis d'Amérique, la consommation commerciale seule, en 1921, était de 57.084 livres ; et en 1935 (dernière statistique parue) on en a utilisé 412.163 livres.

Les emplois dans l'industrie sont assez nombreux :

C'est WILLOUGHBY SMITH qui, en 1873, observa le premier l'influence de la lumière sur la conductibilité électrique du sélénium. (Nous avons expliqué plus haut que le sélénium était d'autant meilleur conducteur de l'électricité qu'il était fortement éclairé). Les observations ont été complétées depuis par de nombreuses recherches et il résulte que la lumière possède une double action sur le sélénium : elle fait varier d'une part la résistance, et, d'autre part, la force électromotrice de contact entre les électrodes. En outre, la pression, la température, une différence de potentiel influent également sur les propriétés électriques. La plus importante application de cette propriété est la construction des cellules photoélectriques.

Préparation des cellules photoélectriques. — Les observations précédentes ayant conduit à des applications intéressantes, on a cherché à préciser les conditions susceptibles d'amener le sélénium sous la forme la plus sensible à la lumière.

RIES a proposé l'emploi de fils de sélénium amorphe qui étaient chauffés d'abord pour les faire cristalliser, puis soumis, pendant 30 minutes, à une température à 195°, et enfin à un refroidissement rapide. De nombreux auteurs ont essayé différentes méthodes, et aujourd'hui on les fabrique en général en partant du sélénium métallique.

Ces cellules présentent la propriété suivante : quand une radiation lumineuse tombe sur elles la

résistance diminue notablement, et selon la loi de SIEMENS, la conductibilité serait proportionnelle à l'intensité lumineuse.

D'un autre côté, le sélénium n'a pas la même sensibilité pour toutes les radiations, il semble qu'il y ait un maximum d'activité dans le rouge.

Ce sont ces propriétés que nous venons d'exposer, que PFUND a utilisées en photométrie et qui servirent à GRAHAM BELL pour construire en 1880 son fameux photophone. Les applications de l'effet photoélectrique sont d'ailleurs extrêmement variées, on l'a utilisé encore en :

- Colorimétrie (MICKUNTZ).
- Constitution d'avertisseur d'incendie et vol.
- Transmission de la parole.
- Mesures de densités.
- Mesures astronomiques.
- Et, dernièrement, des essais ont été faits pour évaluer l'énergie des rayons X.

L'emploi du sélénium a été envisagé pour remplacer le soufre dans la vulcanisation du caoutchouc naturel et synthétique, ces essais ont été faits pour la première fois à Boston en 1913.

Le sélénium vitreux et la sélénite de soude sont employés dans la verrerie et la céramique pour colorer en rose et en rouge ; la sélénite pour décolorer les verres verts. SUGIE a décrit le mode de préparation d'un rouge obtenu par chauffage entre 500° et 700° C., et contenant de 82 à 90 % de sulfure de cadmium et 10 à 18 % de sélénium, la gamme de

teintes s'étend du jaune rougeâtre au rouge très foncé.

Le sélénium est encore employé dans la préparation et les mélanges de couleurs pour les mines de crayons et les encres, et quelques synthèses chimiques.

Le sélénium en combinaisons méthyliques et allyliques entre dans la composition des produits de détachage comme renforçant de la benzine.

Il est très employé en photographie et en gravure.

LUMIÈRE et SEYEWETZ ont étudié les conditions d'emploi du sélénium comme succédané de l'or pour le virage des papiers photographiques par le noircissement direct au citrate d'argent et à l'albumine.

L'emploi du sélénium en photographie a fait l'objet de nombreux brevets.

Son emploi a encore été proposé pour remplacer les produits couramment utilisés pour empêcher la combustion des matières organiques (CROKER).

DICKENS a signalé son pouvoir insecticide et fongicide.

Cette activité du sélénium a permis d'espérer son emploi à titre curatif dans certaines maladies.

Aujourd'hui on n'emploie plus le sélénium en thérapeutique, néanmoins nous dirons quelques mots de façon à ne pas y revenir.

Le sélénium se montre inactif contre la syphilis (LEVADITI) ; son action sur la tuberculose ne paraît pas avoir donné des bons résultats à BELFAUTS et WOLBUM.

C'est surtout contre le cancer que son emploi a pu être envisagé (entre autres par CASSIO). On utilise de préférence le sélénium colloïdal, en raison de sa moindre toxicité. DEELS en a proposé l'injection dans les néoplasmes non opérables. A ce sujet, FASIANI a étudié comparativement l'influence des dérivés séléniés sur l'autolyse des tissus normaux et des tissus cancéreux. KANEMATSU, SUGUINA et BENEDICT ont déterminé les effets sur les tumeurs des rats albinos. ROFFO et NEUSCHLAS ont observé que le sélénium améliore la respiration des cellules normales et diminue la respiration des cellules d'animaux porteurs de cellules néoplasiques.

On a essayé, sur certains cancers, l'« Eosin-Selen » de Wassermann, qui est un mélange de séléno-cyanure de potassium et de éosinate de sodium. D'après RICHAUD et HAZARD, on utilise le sélénium colloïdal en ampoules renfermant 0,01 à 0,02 % de sélénium, on en injecte de 2 à 5 centimètres cubes, tous les 8 jours, par voie intramusculaire.

TOXICITÉ DU SÉLÉNIUM POUR LES ORGANISMES VIVANTS

1. — Action toxique des terrains sélénifères

En 1857, écrit WILLY, le Commandant Madison de Fort Randall, au nord des grandes plaines du Missouri (Etats-Unis), signala dans un rapport, une maladie qui sévissait parmi la cavalerie de ce poste. Les chevaux croissaient mal, devenaient ternes, tristes et ne se reproduisaient plus. Les survivants perdaient les crins de leur queue, tandis que leurs sabots se déformaient tellement qu'ils ne pouvaient plus marcher. Ni les soins, ni le repos n'améliorèrent cet état. Les chevaux qu'on envoya en remplacement devinrent malades à leur tour, tandis que ceux des alentours se portaient bien ; les malades expédiés ailleurs guérissaient peu à peu. Aucun soldat ne montrait le moindre malaise correspondant à une maladie analogue. Le bétail des fermiers de la région souffrait de la même maladie, non seulement les chevaux, mais aussi les bêtes à cornes, les porcs et même les poulets. Les animaux grandissaient peu, ne se reproduisaient pas ; les œufs n'éclosaient pas

ou donnaient naissance à des monstres. Tous ces signes étaient d'autant plus marqués que les animaux étaient plus jeunes. Les paysans appelèrent ce mal *alkali disease*, sans réussir à le comprendre. Toutefois ils observèrent que les animaux malades, transportés dans des fermes lointaines, y guérissaient sans aucun traitement et que le bétail restant sur place n'avait aucun accident quand on le nourrissait de grains et de foin récoltés ailleurs.

En 1904, le Docteur A. T. PETERS attribua la cause de la maladie à un champignon, qu'il venait de découvrir à Nebraska, du genre *Fusarium*. J. L. SHELDON détermina l'espèce : *Fusarium moniliforme*.

Mais c'est le Docteur K. W. FRANKE, qui en 1934, après une longue série d'expériences, réussit à trouver, dans le sélénium, la véritable cause de la maladie alkali.

Il choisit pour sujets des rats qui mangent avec avidité toutes sortes de nourritures et sont très résistants ; il leur donna des « porridges » de maïs. Un lot qui reçut du maïs provenant des terrains dangereux, succomba en totalité ; aucun individu ne supporta plus de cent jours de régime. Deux lots nourris de maïs récoltés en terrains sains ne présentèrent aucun symptôme de maladie. A force de pousser les analyses comparatives dans les voies les plus diverses, une différence apparut enfin constante. La région septentrionale des prairies du centre des Etats-Unis comprend des terres impropres

à la culture où le sélénium existe en association avec du sulfure ou d'autres minerais de cuivre. D'autres terres où les récoltes sont possibles contiennent, par place, du sélénium en très petites proportions. Les plantes qui y poussent ont une croissance normale, mais elles n'utilisent pas le sélénium qu'elles accumulent dans leurs feuilles et leurs graines. Si bien que les terres « alcalisées » ou le sélénium n'atteint qu'un ou deux millièmes du poids du sol portent des plantes où la concentration de ce métalloïde approche d'un cent-millième. Le blé a un remarquable pouvoir de concentration, puisqu'on a trouvé des grains contenant 45 millièmes.

KNIGHT a observé que la distribution de zones sélénifères déborde les terrains d'argile schisteuse sélénifère, et il admet que ce sont les pyrites qui apportent le sélénium aux plantes.

On ignore actuellement le composé du sélénium en cause. Il existe dans le sol, des composés organiques et inorganiques.

Dans le blé, le produit toxique siège dans la partie protéinique des grains et est insoluble dans l'eau ; dans les autres végétaux, le produit est en solution aqueuse.

La découverte de FRANK a été confirmée depuis, par plusieurs expériences. Voici les plus importantes.

FRANK et POTTER ont reproduit les mêmes symptômes de la maladie de la façon suivante : Ils ont fait manger du blé toxique à des rats, et ils ont cons-

taté une augmentation de la résistance au toxique après le 21^e jour d'âge, ce qui montre la faible résistance des animaux jeunes au toxique. Les rats, qui étaient capables de survivre à des régimes toxiques pendant des périodes relativement longues, avaient une croissance au-dessous de la normale et une diminution du pouvoir de reproduction, en effet, les couples où les deux animaux étaient nourris avec du blé toxique étaient stériles ; ceux dans lequel un animal était normal, étaient quelquefois féconds. Mais les femelles intoxiquées étaient incapables de nourrir leurs petits.

Si on réalise une intoxication plus grave, on note des modifications de la formule sanguine : au début, augmentation de la concentration en hémoglobine, résultant sans doute de l'anhydrémie, plus tardivement de l'achromie, de l'anisocytose avec polychromatophilie.

A l'autopsie des animaux ayant longtemps survécu, on observe constamment des lésions hépatiques, réalisant un aspect clouté par nécrose locale suivie de régénération.

En cas d'intoxication aiguë, les mêmes lésions hépatiques sont retrouvées, mais on note également une hypertrophie du cœur, de la rate, et une atrophie des testicules et de l'utérus (SCHNEIDER).

Une autre expérience très intéressante est celle de HURD-KARRER et KENNEDY qui pose le problème de l'inhibition de l'effet toxique du sélénium par le soufre. La voici :

On a utilisé le blé poussant sur un sol contenant 2 parties pour mille de sélénium, ce blé toxique constituant 70 % du régime des rats blancs, qui, alors, présentent un retard de croissance accompagné des autres signes de l'intoxication chronique. Lorsque le blé est cultivé dans des sols de même teneur en sélénium, mais traités avec de la fleur de soufre et du gypse, la concentration du sélénium dans le grain tombe d'environ 12 parties pour mille à 4 parties pour mille, et alors il n'est plus toxique pour les rats blancs. Cet effet du soufre et du gypse s'est fait sentir dans deux récoltes successives.

KNIGHT a montré que la toxicité de ces blés toxiques est proportionnelle à sa teneur en sélénium. Les expériences faites par le « Bureau of Plant Industry », intoxication de rats et cobayes avec du blé cultivé sur des terrains artificiellement sélénisés, confirment cette opinion.

Actuellement, le Département d'Agriculture des Etats-Unis indique comme remède aux sols sélénifères, l'adjonction de soufre au sol afin que les plantes en reçoivent une quantité plus grande qu'elles ne reçoivent de poison. La quantité de cet élément toxique diminue en proportion de la quantité de soufre ajouté.

2. — Étude expérimentale de la toxicité du sélénium et ses dérivés

Le sélénium métallique ne semble pas toxique, mais la plupart de ses composés exercent une action toxique.

C'est JAPHA (*Thèse de Halle*, 1842) qui a fait la première recherche expérimentale sur la toxicité des produits séléniques. Déjà WOHL et BERZÉLIUS avaient constaté la toxicité de l'hydrogène sélénié, qui fut ensuite étudié par ERLEMBERG.

RABOITEAU, en 1867, étudiait l'action des sélénites et séléniates de potassium et de sodium qui déterminent chez l'animal des vomissements et diarrhées.

En 1889, CHABRIÉ et LAPICQUE, étudiaient le bioxyde de sélénium (SeO_2) qui se montre très toxique.

CZAPEK et WEIL, en 1893, étudient le séléniure de sodium, corps très toxique, qui agit sur l'animal comme l'arséniure de soude : après une phase d'excitation, survient de la dyspnée, la perte des réflexes, des convulsions aboutissant à la mort.

MEAD et CRIES, en 1902, rapprochent l'action toxique du sélénium de celle du tellure, mais l'intoxication par le sélénium ne suspend pas la sudation et s'élimine plus rapidement.

GADAMER, en 1909, signale que l'hydrogène sélénié est très irritant quand il est inhalé et peut même provoquer un œdème pulmonaire. Parmi les autres composés, et d'après le même auteur, l'acide sélénieux, H_2SeO_3 est très toxique, car il provoque la baisse de la pression sanguine, des vomissements, de la diarrhée, la paralysie du système nerveux central, des convulsions et la mort. L'acide sélénique, H_2SeO_4 , aurait une action analogue.

HAMILTON, en 1917, étudie les signes de l'intoxi-

cation professionnelle dans une grande fonderie américaine de cuivre.

A. — ACTION SUR LES MICROORGANISMES.

Les sels des acides u dsélénium sont décomposés par les microorganismes et, en général, par les cellules vivantes. STEVER et HOPKINS ont étudié l'action fungicide et bactéricide de l'acide sélénieux et de quelques sélénites. Les ions sélénieux sont beaucoup plus actifs que les ions séléniques (JOACHIMOGLU).

Les bacilles diphtériques sont tués par les sélénites à la concentration de 1/1160, plus faible que celle observée pour les séléniates de 1/666. Le sélénium agit sur le bacille typhique, sur les anaérobies, sur le bacille lactique.

ROSENHEIM a observé la décomposition des composés séléniés par le *Pernicillum bernicaule*, avec production d'une odeur caractéristique.

A l'état de séléniate alcalin, le sélénium semble favorable à l'évolution des spores de champignons qui interviennent dans l'industrie fromagère. Son influence serait ici comparable à celle du Manganèse (DAMIENS).

D'après LEHMAN, il tue *in vitro* les trypanosomes à des concentrations supérieures à 1/500 s'il est à l'état de sélénite, et supérieures à 1/100 s'il est à l'état de séléniate. Ici encore les sélénites sont plus actifs.

Le sélénium colloïdal électrique, aurait selon

DUHAMEL, un pouvoir bactéricide à peu près nul. Voici son expérience :

Dans des tubes contenant 10 cc. de gélose, il met des quantités croissantes de sélénium colloïdal. Le staphylocoque en culture diluée estensemencé sur cette gélose et on constate que le staphylocoque cultive parfaitement dans les milieux contenant 40 gouttes de colloïde. Le même microbe, cultivé sur une gélose contenant de l'acide sélénieux, réduit l'acide et provoque le dépôt de sélénium métalloïdique d'un beau rouge. Le même auteur a fait des expériences avec les infusoires (GLAUCOME) et il a trouvé :

1^o Que le sélénium colloïdal n'est pas toxique pour les infusoires.

2^o Mais que, s'ils sont exposés aux Rayons Ultra-violet à 15 cm. (lampe de mercure de 110 volts) les glaucomes sont tués en 120 secondes.

3^o Les infusoires qui ont pris du sélénium, sont tués en 45 secondes.

B. — EXPÉRIMENTATION DES PRINCIPAUX DÉRIVÉS DU SÉLÉNIUM SUR DIFFÉRENTES ESPÈCES.

1^o *Sélénium colloïdal*. — B. G. DUHAMEL qui a beaucoup étudié le sélénium colloïdal électrique, a fait les expériences suivantes afin de montrer la presque inocuité du sélénium colloïdal, à l'encontre d'autres dérivés du sélénium tous plus ou moins toxiques.

M. DUHAMEL s'est servi pour ses expériences d'une solution colloïdale rouge contenant 0,20 gr. de sélénium par litre, qu'il a injectée par voie endoveineuse à deux lapins.

Le premier lapin : 3 kgr. mâle, assez âgé, reçoit en 57 jours une quantité totale de 285 cc. ce qui représente 0,057 gr. de sélénium métalloïdique, en doses progressivement croissantes de 5 à 40 cc. Le liquide était préalablement chauffé à 35°-40°. Au bout de 57 jours, le poids de l'animal était de 2.190 grammes. La courbe de poids présentait les mêmes oscillations que les témoins qui recevaient des injections de sérum physiologique.

Le deuxième lapin : 2.090 gr., mâle jeune, reçut pendant 51 jours par la même voie la même solution, 200 grammes. Le poids terminal était de 2.550 grs., la courbe de poids a monté comme chez les témoins ; les injections n'ont pas entravé la croissance.

En même temps, un lapin témoin de 3.220 grammes ayant eu en une seule fois 20 cc. d'une solution d'acide sélénieux contenant, comme le colloïde 0,20 gr. de métalloïde par litre, est mort au bout de 9 jours, ayant maigri de 520 grammes. Cet animal a présenté très tôt de l'anorexie, de la dyspnée, et finalement une albuminurie intense.

La toxicité du sélénium, à l'état d'acide sélénieux et par voie intraveineuse chez le lapin serait donc de 0 gr. 0012 par kilogramme de poids d'animal.

Les deux lapins, qui reçurent du sélénium colloï-

dal, furent sacrifiés, et l'examen des organes a montré :

Macroscopiquement :

Foie : diminué de volume (90 à 100 gr.), jaune, d'aspect comme vermiculé à la surface, bords déchiquetés.

Rate : assez grosse et irrégulière.

Cœur : dur et hypertrophié.

Artères : grosses, plus dures que normalement.

Reins : gros et mous avec, chez l'un des animaux, une notable hypertrophie de la couche corticale ; chez l'autre, des plaques congestives irrégulièrement distribuées.

Microscopiquement :

C'est surtout au niveau du foie et du rein qu'on observe des modifications histologiques.

Rein : modérément congestionné par places avec dilatation des capillaires ; les glomérules, dans les deux reins, ont paru presque normaux. Certains cependant étaient légèrement hypertrophiés. Dans toutes les régions des tubes contournés, les lésions sont relativement rares ; toutes les lumières des tubes sont perméables, beaucoup contiennent un léger exsudat, certains tubes fort rares, présentent un début de dégénérescence granuleuse ; tous les noyaux sont parfaitement colorables ; le tissu conjonctif, un peu plus abondant qu'à la normale est apparu surtout développé dans les régions vasculaires. Les tuniques ont été trouvées intactes.

Foie : présente un aspect particulier. A un faible

grossissement, les lobules apparaissent très nettement limités par un tissu conjonctif abondant dont les noyaux sont colorés avec énergie par l'hématoxiline.

Des travées de tissu conjonctif, un grand nombre de cellules partent, qui s'infiltrant entre les travées cellulaires et par endroits les dissocient sensiblement. Il existe un degré net, mais peu prononcé, de congestion au voisinage des veines sus-hépatiques.

Les vaisseaux ne sont pas altérés, les cellules hépatiques, à un fort grossissement, apparaissent normales dans presque toute l'étendue du lobule, et plutôt un peu atrophiées par la congestion dans les régions sus-hépatiques, et par le tissu conjonctif dans la région porte. Ces cellules sont presque toutes bi-nuclées mais ne présentent pas de trace sensible de dégénérescence. L'examen histologique des autres organes ne décèle pas d'altération marquée.

D'un autre côté, l'autopsie du lapin mort en 9 jours par l'injection d'acide sélénieux montrait :

Examen macroscopique :

Foie : marbré, avec développement visible du tissu conjonctif.

Reins : rétractés, couche corticale atrophiée avec congestion intense des pyramides.

Examen histologique :

Reins : présentant tous les symptômes d'une congestion intense. Il y a une glomérulite subaiguë avec hypertrophie des glomérules, dilatation des anses vasculaires, prolifération de l'endothélium capsu-

laire. Dans un grand nombre de glomérules, la cavité est occupée par un exsudat hémorragique. La dilatation des capillaires du parenchyme peut aller jusqu'à la formation de véritables lacs sanguins ; on observe un léger degré d'artérite avec prolifération de l'endartère et manchon de leucocytes au niveau de la périartère, le tissu conjonctif est développé à l'excès.

Les cellules des tubes contournés présentent la dégénérescence granuleuse protéique propre à un certain nombre d'intoxications.

Les noyaux sont ou rétractés ou presque incolores. Beaucoup sont détruits ou en voie de fragmentation. La bordure en brosse n'existe plus nulle part, toutes les lumières des tubes sont obstruées par des granulations et de volumineux déchets vasculaires.

Foie : les lésions du foie sont très caractéristiques ; les vaisseaux sont dilatés jusqu'à l'éclatement et entourés de leucocytes. Les capillaires sont distendus à l'excès et compriment le tissu glandulaire. Les cellules sont déformées et réduites de volume ; leurs contours sont mal définis et présentent, dans presque toute l'étendue des coupes, de la dégénérescence granuleuse.

Les noyaux sont mal colorables et toute la matière chromatique est rassemblée en un seul point ou détruite. Les cellules sont mieux conservées dans le voisinage des espaces portes ou elles n'ont à lutter que contre le développement du tissu conjonctif.

Elles sont très altérées par la congestion dans les régions sus-hépatiques.

On a examiné également le poumon, étant donné l'extrême dyspnée que présentent les animaux intoxiqués au moment de la mort, on a trouvé presque tous les alvéoles obstrués par des exsudats hémorragiques, les capillaires fortement dilatés, les bronches remplies par des sécrétions et de compactes agglomérations de leucocytes disséminées dans le tissu de l'organe. Rappelons que l'albuminurie apparaît de bonne heure dans l'intoxication par l'acide sélénieux, mais qu'elle ne s'est montré à aucun moment dans la tentative d'intoxication par le sélénium colloïdal électrique.

M. DUHAMEL a encore étudié les résultats éloignés de l'intoxication par le sélénium colloïdal électrique.

Pour cela, il a sacrifié des lapins après avoir cessé pendant deux mois l'administration du produit.

Et il a trouvé :

1^o Que les viscères présentaient le même aspect qu'en plein traitement ;

2^o A l'examen histologique : Foie, même délimitation lobulaire marquée, mais moindre développement du tissu conjonctif, et une moindre congestion dans les régions sus-hépatiques. Cellules du parenchyme normales. Une partie de ces lésions serait due à l'inoculation de liquide qui augmente la circulation.

Le rein présente encore des lésions nettes. Glomérules encore gros, cavité de la capsule fréquemment

obstruée par des exsudats, et les lumières d'un grand nombre des tubes contournées comblées par des sécrétions. Mais tous les noyaux parfaitement colorés. Abondance considérable du tissu conjonctif péritubulaire et périvasculaire.

2^o *Hydrogène sélénié* (H^2Se). — Les études sur la toxicité de l'hydrogène sélénié furent faites pour la première fois par JAPHA (1842). Avant, BERZÉLIUS et WOHL, avaient signalé son action toxique.

H. C. DUDLEY qui a fait une série d'études sur le sélénium et ses dérivés, a étudié avec MILLER l'hydrogène sélénié ou acide sélénhydrique.

Pour ces études, ils se sont adressés à des cobayes d'un poids moyen de 248 grammes. Ces cobayes sont mis dans des chambres spécialement construites, de façon à éviter tout accident aux opérateurs ; les animaux ainsi placés recevaient, par un générateur, de l'air contenant des concentrations variables d'hydrogène sélénié. Les expériences portent sur 80 cobayes.

Résultats. — Les symptômes observés chez les animaux exposés sont les suivants : irritation aiguë, oculaire et nasale, avec une sécrétion copieuse des voies nasales. Après 15 minutes d'exposition, l'activité des animaux cesse complètement. Immédiatement après l'expérience, les animaux présentent un dépôt rouge de sélénium amorphe sur la tête et le nez, dû à la décomposition de l'hydrogène sélénié par les mucosités nasales.

Voici les conclusions de DUDLEY et MILLER :

Un grand nombre de cobayes ont été exposés à des concentrations allant de 0,57 à 0,02 mgr. d'hydrogène sélénié par litre, pendant 10, 30 et 60 minutes.

Tous les animaux exposés à la concentration de 0,57 mgr. par litre pendant 10 minutes, meurent en 5 jours.

93 % des animaux exposés à la concentration de 0,043 mgr. par litre pendant 30 minutes, meurent dans les 30 jours.

Et tous les animaux exposés à la concentration de 0,02 mgr. par litre pendant 60 minutes meurent dans les 25 jours.

Les altérations des organes relevées consistent essentiellement dans une dégénérescence graisseuse du foie, et une hypertrophie de la rate.

3° *L'Oxychloride de sélénium* (SeOCl_2). — La plus récente étude de H. C. DUDLEY, est consacrée à l'oxychloride de sélénium, produit très toxique et extrêmement vésicant. Il a fait ses expériences sur le lapin, puis sur l'homme (voir la page 39).

La dose de 0,01 cc. appliquée sur la peau d'un lapin, suffit pour le tuer en moins de 24 heures. L'action de l'oxychloride de sélénium peut être attribuée en partie à la quantité de sélénium absorbée, car on la trouve constamment dans le foie et le sang des animaux ainsi traités.

4^o *Les sélénites et séléniates de sodium. Leur action toxique et leur distribution dans l'organisme au cours de l'intoxication.* — Ce sont les auteurs américains ELLIS, MORLEY et JONES, qui ont fait la curieuse expérience d'essayer l'action toxique du sélénium sur les poissons. Voici ce qu'ils ont trouvé :

Les poissons rouges (*Carassius auratus*) sont tenus à la température de la chambre, dans de l'eau contenant 2 parties pour mille de sélénium sous forme de sélénite de sodium. Les poissons alors refusent de manger et meurent après 18 à 46 jours.

Le poisson-chat (*Ictalurus punctatus*), vivant dans l'eau courante, meurt en 48 heures ou moins après avoir reçu des injections dans la cavité générale de 0,15 mgr. ou plus de sélénium sous forme de sélénite de sodium. Ce même poisson (ayant en moyenne 160 mm. de long) ne paraît aucunement souffrir pendant 7 à 10 jours après une seule injection de 0,05 mgr. de sélénium, puis il se développe une exophtalmie prononcée ; l'abdomen se remplit d'ascite, et la mort survient en 12 à 15 jours. L'étude microscopique révèle un fort œdème dans beaucoup de tissus, particulièrement dans la sous-muqueuse de l'estomac, et autour des vaisseaux sanguins du rein et du foie. Le sang du poisson-chat sélénié a un poids spécifique plus bas que le sang du poisson-chat normal, un nombre de globules rouges plus bas et une teneur en hémoglobine disproportionnellement basse.

C'est SMITH, STCHLMAN et LILLIE, qui ont, les

premiers fait les expériences sur la toxicité des sélénites et séléniates pour les animaux de laboratoire, et surtout sur leur distribution dans l'organisme en cas d'intoxication. Les essais ont été effectués sur différentes espèces animales. Que le sélénium soit administré à l'état de sélénite ou de séléniate, son introduction chez le rat par voie endoveineuse, à la dose de 3 mgr. par kilogramme de poids, est mortelle dans 50 % des cas. La même dose produit les mêmes effets par voie orale. Chez le lapin le sélénite de sodium apparaît plus toxique. La dose minimum léthale étant de 1,5 mgr. de sélénite par kilogramme contre 2 à 5 mgr. pour le séléniate.

L'administration continue de sélénium à faible dose se traduit par une accumulation des effets toxiques, cependant les sujets sont plus ou moins capables de désintoxication. Il ne semble pas qu'il se produise une tolérance. L'intoxication chronique par le sélénium varie suivant les espèces et selon les individus d'une même espèce. Le rat est l'animal le plus résistant et le chat le plus sensible.

Puis SMITH, STOHLMAN avec WESTFALL ont fait des expériences avec le même produit toxique, pour établir cette fois, la distribution du sélénium dans les tissus et son élimination. Les animaux employés furent des chats, qui reçurent de très petites quantités de sélénium pendant des périodes de 15 et 188 jours. Habituellement, de 50 à 80 % du total absorbé est excrété par l'urine, et seules des traces (18 %) sont expulsées par les selles. Mais si le sélénium est ad-

ministré par la bouche, alors la quantité de sélénium expulsé dans les selles augmente.

Les auteurs pensent qu'il y a une relation assez exacte entre la quantité de sélénium absorbée et la concentration urinaire, et ils se demandent s'il ne serait pas possible en connaissant la concentration urinaire, d'établir, au cours des intoxications chroniques, la quantité absorbée.

Dans l'intoxication chronique expérimentale par le sélénium organique (les auteurs appellent sélénium organique, celui qui se trouve dans certains végétaux, et dont la nature chimique est inconnue), l'élément serait amplement distribué dans tous les tissus du corps, mais les plus hautes concentrations se trouvent au foie, au rein, au pancréas, au cœur et aux poumons. Dans le sang, ils ont trouvé plus de sélénium dans les hématies que dans le plasma.

La quantité de sélénium accumulée dans l'organisme au cours d'une intoxication chronique expérimentale par de petites doses de sélénium inorganique, est éliminée en deux semaines, après qu'on a cessé l'administration du toxique. Mais de petites quantités persistent dans l'urine et dans quelques organes, spécialement dans le foie, pendant un mois et peut-être plus.

Les mêmes auteurs ont complété dernièrement leurs expériences en employant, pour l'intoxication des animaux, non seulement le sélénite de sodium, mais aussi du sélénium organique.

Les animaux utilisés cette fois furent des chats et

des lapins. Pour les expériences avec le sélénium inorganique, on utilisa le sélénite ou le séléniaté de sodium, par voie intraveineuse pour l'obtention des effets aigus ; et par voie buccale et sous-cutanée pour obtenir des intoxications subaiguës ou chroniques.

Le sélénium organique fut administré aux chats sous forme de gluten préparé au laboratoire avec du blé sélénié récolté dans des terrains sélénifères de South Dakota. Le gluten ainsi préparé contenait 50 °/oo de sélénium.

Pour les chats, la quantité donnée de sélénite de soude (ou séléniaté) était de 0,25 mgr. par kilogramme de poids, dans un peu de lait. Chez les animaux qui ne voulaient pas le prendre, on employait la voie sous-cutanée.

Pour le sélénium organique, les chats recevaient en supplément de leur nourriture habituelle de 5 à 25. gr de gluten sélénié par jour, selon le poids de l'animal.

Pour les lapins de 2 à 2,5 kg., la voie choisie fut l'endoveineuse, à la dose de 1 mgr. de sélénite de soude par kilogramme de poids, ce qui constitue environ les deux tiers de la dose minima mortelle. Après un intervalle variant de 5 minutes à 72 heures, on sacrifiait les animaux en leur ouvrant la carotide pour bien recueillir le sang, que, avec les autres organes, on examinait le plus tôt possible. Voici les conclusions des auteurs après ces délicates expériences :

1^o Le sélénium inorganique (sélénites ou séléniates) injecté dans le courant sanguin est électivement fixé dans le foie et les reins ; son excrétion se fait principalement par les voies urinaires.

2^o L'excrétion libre du sélénium dans l'urine est plus grande chez les animaux dont l'intoxication chronique expérimentale a été provoquée par l'administration de sélénium inorganique, que chez les animaux dont la même intoxication a été produite par le sélénium organique.

3^o La rétention du sélénium dans l'organisme est plus grande chez les animaux qui présentent une intoxication chronique par le sélénium organique que par le sélénium inorganique.

4^o Après une période de trois ou quatre mois d'intoxication par de petites quantités de sélénium inorganique, l'élément continue à être expulsé par l'urine pendant environ un mois ; mais après une période analogue d'intoxication avec les mêmes doses de sélénium organique, l'élément continue à être expulsé dans l'urine pendant six mois et parfois plus.

5^o Le sélénium accumulé dans les tissus au cours d'une intoxication chronique par le sélénium organique, se trouve, pour la plupart, en combinaison protéique, seule une petite quantité ne se trouve pas sous cette forme, et alors elle représente probablement un produit final de son propre métabolisme.

Au cours d'une intoxication aiguë provoquée par des fortes doses de sélénium inorganique, la plus grande partie du sélénium du sang et du rein se

trouvent sous une forme non protéique, tandis qu'une partie de celui qu'on trouve dans le foie apparaît sous forme de combinaison protéique. Dans l'intoxication subaiguë par le sélénium inorganique, on met facilement en évidence du sélénium en combinaison protéique dans tous les organes, et spécialement dans le foie.

6° Le sélénium urinaire peut être dans tous les cas récupéré quantitativement par simple distillation avec un mélange de brome, acide hydrobromique (BrO^3H) et acide sulfurique. On ne peut trouver le sélénium urinaire sous une forme volatile qu'en très petite quantité, ou on n'en trouve pas du tout.

Il est impossible de déceler, ou en tous cas en très petite quantité du sélénium inorganique chez les animaux intoxiqués par un sélénium organique.

Chez les animaux qui ont présenté une intoxication aiguë par injection intraveineuse de sélénium inorganique, plus du 50 % du sélénium urinaire peut être récupéré par précipitation directe.

Dans les cas d'intoxication subaiguë, par le sélénium inorganique par voie buccale, on peut trouver du sélénium inorganique dans l'urine, mais non d'une façon constante.

C. — ACTION TOXIQUE CHEZ L'HOMME

L'action toxique du sélénium est facilement décelée chez l'homme, par l'odeur *alliagée de l'haleine et la sueur*.

Les premières expériences faites sur l'homme pour démontrer la toxicité des produits séléniques remontent à 1842, en effet, à cette époque, JAPHA essayait sur lui-même l'hydrogène sélénié, et il constatait que ce produit provoquait des phénomènes analogues à ceux engendrés par l'arsenic (émaciation, diarrhée, etc.).

L'action toxique de l'hydrogène sélénié sur l'homme avait déjà été signalée par WOHL et BERZÉLIUS, ayant eux-mêmes subi des dommages lors de l'extraction de l'élément.

La toxicité de l'hydrogène sélénié a été encore signalée par GADAMER (1909) qui a rapporté un cas d'œdème du poumon par inhalation de ce gaz toxique.

Dernièrement, DUDLEY et MILLER, en faisant ses expériences sur ce même produit (voir page 31) ont notés que, quand accidentellement l'homme est exposé à ce gaz, les effets sont immédiats : irritation aiguë des yeux et de la muqueuse nasale, sensation de brûlure qui persiste plus d'une heure après l'exposition.

Après quelques jours, il ne reste qu'un goût métallique dans la bouche. L'examen des urines, d'un de ces sujets a montré, 7 jours après l'exposition au toxique, une excrétion de 2,5 p. p. million.

Avec l'oxychloride de sélénium (SeOCl_2) DUDLEY a fait l'expérience suivante sur l'homme :

Il applique une petite goutte (moins de 0,005 cc.) de SeOCl_2 pur sur la peau de l'avant-bras :

5 minutes après : Destruction du tissu, douleur vive au point d'application d'environ 3 mm. de diamètre.

15 minutes après : Erythème, petite protubérance en forme de grain de 6 mm. de diamètre. Le centre de la brûlure se réduit.

1 heure après : La papule atteint 1, 5 cm. de diamètre, avec érythème autour.

3 heures après : Augmentation de la papule. Douleur toujours vive. Précipitation du sélénium au point d'application.

8 heures après : Inflammation de tout l'avant-bras. Après 8 heures l'inflammation commence à diminuer.

24 heures après : Forte induration du tissu sous-cutané.

5-10 jours : Plus d'inflammation. Aucune infection secondaire. Formation d'une croûte.

20 jours : Légère infection secondaire, application de la teinture d'iode.

30 jours : Guérison complète.

Cette brûlure, longue à guérir et très douloureuse, laisse une cicatrice indélébile.

Il faut faire remarquer que, si on lave à l'eau tout de suite après l'application, la brûlure ne se produira pas par neutralisation de l'oxychloride de sélénium.

Des cas exceptionnels d'intoxication par le sélénium auraient été signalés chez l'homme après absorption de végétaux sélénifères (voir page 18). Aux États-Unis dans l'état Wyoming, on a fait l'examen clinique et urinaire d'une grande quantité d'individus

habitant les régions sélénifères. On a examiné 111 familles au point de vue clinique, on a trouvé des symptômes vagues, dyspepsies, altérations de la peau, dents en mauvais état, etc., que les investigateurs ont classé en six groupes, mais qu'ils n'ont pas trouvé suffisamment caractéristiques pour les attribuer à une intoxication sélénique. Ils ont fait 127 examens d'urine correspondant à 90 familles, et ils ont trouvé :

— absence de sélénium dans 8 % des cas ;

— présence de sélénium dans 92 % des cas avec une proportion variable de 2 à 133 mgr. pour 100 cc. d'urine. Ce qui prouve l'absorption du sélénium par ces populations. Mais comme nous le disions plus haut, c'est exceptionnellement qu'on trouve parmi eux un cas typique d'intoxication par le sélénium et, dans ce cas, jamais grave.

L'INTOXICATION PROFESSIONNELLE PAR LE SÉLÉNIUM

C'est A. HAMILTON qui, en 1917, lors d'une visite à une grande fonderie américaine de cuivre, a recueilli pour la première fois, des données concernant l'intoxication par le sélénium.

1. — Étiologie-Pathogénie **Les dangers industriels du sélénium**

L'intoxication professionnelle s'observe presque exclusivement chez les ouvriers manipulant le sélénium et les minerais sélénifères (voir tableau page 45). Ce sont ceux qui respirent les poussières et s'exposent aux vapeurs contenant du sélénium qui sont les plus exposés.

Le mécanisme du métabolisme du sélénium n'a pas encore été étudié.

Les sujets plus sensibles à l'intoxication sont les individus jeunes, ceux qui ont une constitution physique faible (certaines fonderies américaines n'emploient pour ces travaux que des sujets ayant dépassés un certain âge et d'une constitution phy-

sique très forte), et tous ceux qui se trouvent dans un état de moindre résistance.

L'homme peut s'intoxiquer de plusieurs façons, mais, habituellement, c'est par inhalation.

a) Soit sous forme de poussières solubles, tels que SeO_2 , SeO_3 , H_2SeO_3 , H_2SeO_4 , provenant surtout des industries du cuivre, grillage de pyrites, etc. ; certains composés halogénés, qui peuvent devenir toxiques à cause de l'extrême facilité avec laquelle ces poussières sont absorbées par le poumon et les voies digestives.

b) Soit sous forme de vapeurs toxiques, fumées (verreries, céramiques), etc., comme l'hydrogène sélénié ; ou des composés tels que le méthyl-séléniure, éthyl-séléniure (DUDLEY).

Plus rarement, la manipulation des produits séléniques peut déterminer, soit une brûlure, comme l'oxychlorure de sélénium et certains acides pouvant contenir des traces de sélénium, permettant l'absorption par la peau de sélénium, comme le montre sa présence dans l'urine deux ou trois jours après, soit même, quand cette manipulation est répétée, des réactions cutanées d'intolérance.

L'intoxication par le sélénium peut encore être déterminée par l'ingestion de certains aliments (blé) pouvant contenir du sélénium (voir Terrains séléniifères, page 18), mais, nous l'avons déjà dit, elle est exceptionnelle.

L'utilisation croissante du sélénium et de ses composés dans l'industrie, et le fait de connaître les effets

toxiques produits sur les animaux par l'injection et l'absorption de ses composés, comme le montrent les nombreuses expériences que nous venons de citer, incite à examiner les dangers éventuels qui peuvent être occasionnés par ce corps dans les préparations industrielles.

Nous reproduisons ci-après un tableau dû à H. C. DUDLEY, l'auteur qui s'est occupé le plus de la question et qui résume parfaitement les industries qui peuvent être dangereuses pour l'homme, ainsi que la source du danger et l'agent direct du danger.

Comme on peut le voir, ce sont les ouvriers travaillant dans les raffineries de cuivre, le grillage de pyrites, les industries des verreries, céramiques, dont les fumées de bioxyde de sélénium semblent être très actives, de même que les opérations de fonte dans les industries photoélectriques qui sont les plus exposés.

2. — Symptômes et évolution

L'intoxication par le sélénium se révèle par un signe majeur, *l'odeur alliacée de l'huile et de la sueur*, qui est le plus souvent le signe révélateur qui peut rester le seul, et persister plusieurs semaines ou plusieurs mois après la cessation de l'intoxication ; cette odeur est due à la transformation dans l'organisme du toxique en dyméthyle-sélénium.

Mais on peut encore observer :

a) Des troubles digestifs, nausées, vomissements,

Industrie	Source des dangers	Type des dangers
<i>Industries importantes :</i>		
1 ^o Cuivre	Se rencontrent particulièrement sur les poussières en suspension dans l'air, dans les boues	Se, SeO ² et poussières mélangées
2 ^o Plomb et zinc	id.	id.
3 ^o Grillage des pyrites	Fours pour le grillage des pyrites, boues	Poussières mélangées Se
4 ^o Chaux et ciment (certains secheurs)	Poussières, gaz légers	Poussières mélangées SeO ²
<i>Industries secondaires :</i>		
1 ^o Verreries, céramiques	Bassins et creusets de fusion, fours	Fumées de SeO ²
2 ^o Caoutchouc	Vulcanisation et opération destinée à saupoudrer le caoutchouc	Vapeurs organiques de H ² Se
3 ^o Acier et laiton	Fours Alley	Poussières, Se, SeO ² , fumées
4 ^o Colorants, peintures et encres	Mélange et brassage des colorants	H ² Se, SeO ² , poussières solubles
5 ^o Industries photoélectriques	Opérations de fonte	Vapeurs Se, SeO ²
6 ^o Chimie	Mélange, fonte, synthèse	Se, SeO ² , H ² Se, vapeurs organiques

(d'après DUOLEY)

diarrhée, douleurs abdominales pouvant irradier à la région lombaire ;

b) Une action irritante sur les muqueuses, sous forme de coryza, de pharyngite ;

c) Récemment a été signalé un cas d'eczéma professionnel dû au sélénium et déclenché par la reprise du travail après un arrêt prolongé (DUVOIR, POLLET et HERRENSCHMIDT).

Ces accidents ont débuté le soir de la manipulation de sélénium, alors que ce travail avait été interrompu depuis six mois, et ont été marqués par un prurit périorbitaire, le lendemain, eczéma de la face, œdème de la verge. Ces incidents ont évolué normalement vers la guérison.

La toxicité du sélénium ne peut être invoquée ici, il s'agit d'un cas d'intolérance chez un malade qui avait déjà présenté des accidents d'intolérance après un traitement par le mercure et le bismuth. Ce cas est à rapprocher des « gales professionnelles » par intolérance.

d) Des troubles circulatoires ont été signalés :

— baisse de la tension artérielle ;

— œdème pulmonaire dans un cas.

e) Dans le cas d'intoxication par l'acide sélénieux : des paresthésies, des paralysies centrales ont été signalées.

f) Dans un cas d'intoxication collective par la bière contenant de l'acide sélénique, on a noté de l'érythromélgie.

L'examen d'urine doit être toujours pratiqué

après un examen clinique minutieux, lorsqu'on soupçonne une intoxication sélénique, car il y a des cas très difficiles à diagnostiquer et seul cet examen permet de l'établir d'une façon certaine (DUDLEY).

Nous donnons ci-après, à cause de son caractère essentiel pour le diagnostic, la technique détaillée employée par M. I. SMITH et K. W. FRANKE ; voici ce qu'ils écrivent :

« La méthode que nous avons utilisée pour déceler le sélénium est basée sur celle qui est exposée par BYERS et ses collaborateurs pour déceler ce corps dans les matières organiques.

En quelques mots, notre procédé est le suivant :

50 à 500 cc. d'urine (nous avons utilisé le thymol ou le toluol pour conserver l'urine) suivant la quantité de sélénium contenue dans l'urine, sont traitées dans un ballon en Pyrex avec 25 cc. d'acide nitrique concentré, 30 cc. de H_2O_2 en solution à 30 %, et avec 25 cc. d'acide sulfurique concentré pendant 6 heures à la température de la pièce.

On ajoute 30 cc. d' H_2O_2 , et le mélange est alors chauffé doucement au bain-marie à 80°C., jusqu'à ce que les fumées d'acide nitrique commencent à apparaître en quantité appréciable. Des quantités supplémentaires de 40 cc. d'acide nitrique concentré et de 20 cc. d'acide sulfurique concentré sont alors ajoutées et l'oxydation est continuée au bain-marie pendant quelques heures jusqu'à ce que toutes les traces d'acide nitrique aient disparu, en prenant soin que la température du mélange ne dépasse 120

à 122°C. Le résidu, consistant en une soixantaine de centimètres cubes environ, est alors transvasé totalement dans un grand verre Pyrex pour la distillation, avec addition de 40 cc. d'eau, 80 cc. à 48 % de BrO^3H , et, environ 0,5 cc. de brome ; le mélange est distillé dans un flacon Erlenmeyer de 100 cc. à large col, jusqu'à ce que 75 cc. du liquide à distiller aient été recueillis. Le liquide recueilli, refroidi à la glace, est alors chauffé avec SO^2 , jusqu'à ce que le brome soit complètement évaporé, on ajoute environ 0,5 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine, et le mélange est chauffé à 80°C., pendant 20 minutes.

Dans le cas où l'on est en présence d'une quantité de 0,01 à 0,02 mgr. de sélénium, un précipité d'un beau rouge très visible se forme pendant la nuit.

Le précipité est recueilli sur un tampon d'amianté par filtration avec aspiration à la trompe à eau à travers un appareil prévu à cet effet, et lavé avec un peu d'eau contenant un peu de BrO^3H , puis dissous au moyen de 5 cc. d'une solution de 1/10 de brome dans BrO^3H . La solution étant filtrée dans un flacon gradué volumétriquement ou dans un tube étalonné avec précision, de l'eau est alors ajoutée en quantité suffisante pour 20 cc., SO^2 est employé pour libérer le brome, 1 cc. d'une solution à 10 % de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 0,15 % de gomme d'accacia et alors ajouté, avec de l'eau en quantité suffisante pour 25 cc. et le mélange est chauffé à 80°C. pendant 15 minutes.

Une gamme des solutions étalons est préparée

simultanément à l'aide d'une solution primaire (obtenue à partir d'une solution de NaSeO_3 , ou le sélénium a été analysé par une méthode gravimétrique) et d'une solution titrée de 0,05 mgr. de sélénium par cm^3 , dans une solution aqueuse de BrO_3H .

Les solutions étalons sont bien chauffées avec BrO_3H contenant du Br, du SO_2 , et du chlorhydrate d'hydroxylamine dans une solution de gomme d'acacia, exactement de la même manière que pour l'analyser.

Après avoir refroidi ces solutions, on procède aux lectures dans le Néphélomètre (le colorimètre-néphélomètre de KLET, a été utilisé pour cette opération). La comparaison de la solution à analyser avec la solution étalon la plus semblable sera faite avec le plus grand soin.

La proportion de sélénium évaluée de cette manière et dans de bonnes conditions est de 0,01 mgr. à 0,1 mgr.

Les quantités supérieures à 0,1 mgr. peuvent être difficilement mesurées avec précision par le moyen du néphélomètre.

La limite de la sensibilité de la méthode que nous avons employée est de 0,005 mgr. de sélénium.

Ayant utilisé, dans cette opération, des quantités d'urine supérieures à 500 cc., nous avons pu néanmoins déceler avec certitude des quantités aussi faibles que 1 à 2 microgrammes par 100 cc.

$$(\text{Microgramme} = \frac{1}{1.000.000} \text{ de gramme}) \quad 5 \text{ micro-}$$

grammes % au plus peuvent être mesurés par cette méthode avec précision de plus ou moins 10 %.

Les auteurs ajoutent qu'ils ont cherché du sélénium dans l'urine de plus de 20 sujets normaux, et qu'ils n'ont rien trouvé.

L'évolution de l'intoxication par le sélénium est favorable, elle guérit habituellement. Jusqu'à aujourd'hui on n'a pas signalé des cas mortels.

3. — Diagnostic

I. — Le diagnostic des accidents dus à la manipulation du sélénium est, en général, facile à reconnaître. Il suffit d'y penser. Au cause de l'odeur alliagée de l'haleine, il faut éliminer :

a) *L'intoxication tellurique*, dans laquelle la transpiration est supprimée.

b) *L'intoxication arsenicale*, l'odeur alliagée de l'haleine n'apparaît qu'avec des doses considérables qui donnent lieu à des accidents qui ne prêtent pas à erreur.

II. — Le diagnostic des accidents dus au sélénium contenu dans certains blés est très délicat, et doit faire discuter une intoxication arsenicale, une intoxication par les sels de thallium employés en agriculture.

4. — Anatomie Pathologique

L'intoxication par le sélénium évoluant habituellement vers la guérison, on n'a pu avoir des données

anatomo-pathologiques humaines ; aussi avons-nous reproduit *in extenso*, le compte rendu de DUHAMEL sur l'examen histologique des organes des animaux intoxiqués par le sélénium colloïdal et de l'acide sélénieux. C'est avec DUDLEY, le seul auteur qui ait abordé spécialement cette question. Très souvent leurs observations coïncident.

5. — Physiopathologie

D'après JONES l'organisme se protège contre l'action particulièrement active des sélénites en les réduisant en sélénium libre, par l'intervention du glucose ou des graisses. Le foie s'appauvrit en glucose, et l'animal maigrit.

L'action hypoglycémique a été notée par LEVINE et FLAHERTY qui ont proposé, comme antidote, le sucre de raisin.

MODICA a noté, après injection hypodermique d'un sélénite, un accroissement du taux de l'azote, du phosphore et du chlore dans l'urine, ainsi que des acides du soufre.

DUHAMEL a noté, après avoir injecté à des animaux du sélénium colloïdal électrique, une forte leucocytose.

6. — Traitement

Aucun traitement n'est à appliquer sauf l'arrêt de l'intoxication. Néanmoins, nous rappellerons que

LEVINE et FLAHERTY, ayant noté une hypoglycémie par l'action du sélénium, ont proposé, comme antidote le sucre de raisin.

7. — Prophylaxie

1^o *Des accidents professionnels.*

— Aération correcte des locaux.

— Visites médicales sévères et surtout examen périodique des urines.

2^o *Des accidents dus à l'absorption des végétaux.*

— Etude soigneuse de terrains sélénifères, et peut-être, envisager leur traitement par la fleur de soufre et le gypse.

— Sélection rigoureuse des blés.

ÉTUDE MÉDICO-LÉGALE

Le sélénium, comme nous l'avons vu, « peut créer de toutes pièces une maladie professionnelle par un travail déterminé ou les conditions dans lesquelles ce travail a été effectué » pour reprendre la définition de M. le Professeur E. MARTIN. L'intoxication professionnelle par le sélénium que nous avons décrit précédemment rentre dans le cadre de cette définition. Cette intoxication peut revêtir plusieurs formes. Si elle est aiguë, soudaine, accidentelle : ce sera alors l'accident du travail et comme tel soumis à la loi du 9 avril 1898.

S'il s'agit au contraire de l'intoxication lente, chronique, nettement en rapport avec le travail effectué, il s'agit d'une affection purement professionnelle.

Les maladies professionnelles sont protégées en France par les lois du 25 octobre 1919 et du 1^{er} janvier 1931 qui étendent à ces maladies le bénéfice de la loi de 1898 sur les accidents du travail. Mais toutes les maladies professionnelles ne sont pas encore indemnisables. Seules le sont, celles qui sont nommé-

ment énumérées dans les tableaux annexés à la loi. Ils ne comprennent pas le sélénium.

Cependant, s'il s'agit d'une victime assujettie à la loi sur les Assurances Sociales, celle-ci bien que présentant une maladie professionnelle due au sélénium, devra être « prise en charge » par les caisses d'Assurances Sociales.

En effet, l'article 20, paragraphe 4, du décret du 28 octobre 1935 oblige les Caisses d'Assurances Sociales à prendre en charge les victimes des maladies professionnelles. Cette prise en charge comporte une procédure particulière.

La réparation est différente de celle accordée au titre de la loi de 1898 (car il s'agit de l'indemnisation de deux risques différents : risque maladie, et risque professionnel).

Le décret du 16 octobre 1935, paru dans le *Journal Officiel* du 19 octobre 1935, a élargi le cadre de la loi de 1919. Il comporte une série de produits chimiques, d'agents physiques, d'agents végétaux et animés et des lésions professionnelles qui doivent donner lieu à déclaration, mais le sélénium n'y est pas inclus.

Nous avons cherché dans les législations étrangères et nous n'avons pas trouvé le sélénium nommé mentionné comme agent possible d'une maladie du travail.

Toutefois, les dommages causés par cette substance pourraient être réparés dans les pays qui ont adopté

une formule très générale, visant le risque professionnel général (BLANKET COVERAGE). Les pays qui ont adopté cette formule sont notamment : U. R. S. S., l'État de l'Illinois (États -Unis), Chili, Salvador et pratiquement la Suisse.

CONCLUSIONS

1. — Le sélénium, métalloïde rare, possède actuellement d'assez nombreuses applications industrielles qui justifient une étude approfondie de sa toxicité pour l'homme.

2. — Sa toxicité déjà révélée par l'action nocive des terrains sélénifères, est confirmée par l'étude expérimentale de ses divers dérivés. Selon l'importance de l'aggression toxique chez l'animal, tous les intermédiaires existent entre la création de lésions viscérales (hépatos-rénales surtout) rapidement mortelles, et celle de lésions minimales susceptibles de réparation.

3. — L'intoxication professionnelle par le sélénium est rare, mais indiscutablement établie par plusieurs observations. Elle est, en général, consécutive à l'inhalation de poussières toxiques, ou à la manipulation du sélénium. Son pronostic s'est montré jusqu'ici favorable.

4. — Au point de vue médico-légal, le sélénium

et ses combinaisons ne figurent actuellement sur aucune liste de réparation en France. C'est une question qui mériterait d'être envisagée ; un test indiscutable de l'intoxication est constitué par la présence du sélénium dans les urines.

VU : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

VU : *Le Président de Thèse,*
TANON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BARONDES (R. R. DE). — Selenium toxicosis etiologic or causative factor in pellagra? (*Amer. Jour. digest. nutrition.* July 1936, 330-331).
- BROUET-SAINTON (Jacqueline). — L'intoxication par le sélénium (in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*).
- CASTELLINO (Nicolò). — Ricerche sulla Patologia della chimica Industriale Moderna. Chap. XI.
- DAMIENS (A.). — Sélénium (in *Traité de Chimie Minérale*, dir. Paul Pascal).
- DENIGES (G.). — Détermination du sélénium combiné à l'état d'ion sélénieux. Application aux eaux naturelles (*Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1937, p. 197).
- DUHAMEL. — Action photodynamique du sélénium colloïdal (*Soc. de Biologie*, 1912, p. 326).
- Localisation du sélénium colloïdal dans les organes (*id.*, p. 512).
- Toxicité du sélénium colloïdal électrique (*id.*, p. 613).
- Lésions histologiques dans les intoxications par le sélénium colloïdal et l'acide sélénieux (*id.*, p. 742).
- Action du sélénium colloïdal électrique sur la leucocytose (*id.*, p. 826).
- Résultats éloignés de l'intoxication par le sélénium (*id.* p. 865).
- DUDLEY (H. C.). — Toxicology of selenium.
- I. — Study of distribution of selenium in acute and chronic cases of selenium poisoning.
- II. — Urinary excretion of selenium (*Amer. Jour. of Hyg.*, January, 1936, p. 169-181).
- III. — Determination of selenium in Air-Gas, Dust mixtures (*Amer. Journ. of Hy.*, vol. XXIV, 1936, p. 227-236).

- DUDLEY (H. C.). — IV. — Effects exposure to hydrogen selenide (*Public Health Reports*, 3 sept. 1937, p. 1217-1231).
- V. — Toxie and vesicant properties of selenium oxychloride (*Publ. Health. Rep.*, 21 January 1938, p. 94).
- La signification du sélénium comme danger industriel (*Ind. Méd.*, n° 25, mai 1938, p. 233-236).
- DUDLEY (H. C.) et BYERS (H. J.). — La détermination du sélénium dans l'organisme vivant et un test dans l'urine (*Ind. Chem. Ana.*, 7-3-1935).
- DUDLEY (H. C.) et MILLER (J. W.). — Toxicology of selenium (*Pub. Health Rep.*, 1937, p. 1217-1274).
- DUVOIR, POLLET, HERRENSCHMIDT. — Eczéma professionnel dû au sélénium et déclanché par la reprise du travail après un arrêt prolongé (*Soc. Franc. Derm. et Syph.*, 14-1-1937).
- ELLIS (M. M.), MOTLEY (H. L.), ELLIS (M. D.), JONES (R. O.). — Le selenium posoning in fishes (*Proc. Soc. Exper. biol. et med.*, May 1937, 519-522).
- FEIGL, FUND DEMANT. — Beitrag zum mikrochemischen nachweis von selen. (*Mikromica acta Bd. I H.*, 4, 1937, S., 3, 22 Wien).
- FRANKE (K. W.), POTTER (V. R.). — The effect of selenium containing foodstuffs on growth and reproduction of rats at various ages (*Jour. Nutrt.*, 1936, 205-124).
- FRANKE (K. W.), MAXON (A. L.). — Comparation of minimum fatal doses of selenium tellurium, arsenic and vanadium (*Jour. Pharm. et Exper. Ther.*, 38-454-459, déc. 1930).
- HYGIÈNE DU TRAVAIL. — T. II.
- HURD-KARRER (A. M.), KENNEDY (M. H.). — Inhibiting effect of selenium in selenized soil on toxicity of wheat rats (*Jour. Agric. Res.*, 1936, p. 52).
- HOSKINS (W. M.). — Absorption of selenium by citrus and grapes (*Science*, 87-46-47, Jan. 1938).
- KNIGHT (H. G.). — The selenium problem (*Jour. Ass. Offic. Agric. Chem.*, 1935, 18-103-108).
- KOHN ABREST. — (*Traité de Toxicologie*).
- LABES (R.). — Toxic action of nascent tellurine and selenium on ferments (*Arch. of Exper. pathol. an Pharmacol.*, 135, 57-62, 1938).

- LILLY (J. H.). — Selenium in dormant sprays (*Jour. Econ. Ent.*, 1936, 29, 466-467).
- LEY WILLY. — Les sols toxiques au sélénium (*La Nature*, 15 décembre 1936, p. 533-535).
- MOTLEY (H. L.), ELLIS (M. M.) and ELLIS (A. M.). — Acute sore throats following exposure to selenium (*Jour. Amer. Med. Ass.*, 20 nov. 1937).
- ROBINSON (W. O.), DUDLEY (H. C.), WILLIAMS (R. I.), BYERS (H. J.). — La détermination du sélénium et arsenic par distillation (*Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 6, 274, 1934).
- ROHAN (R. DE), BARONDES (M. D.). — Relations entre l'empoisonnement par le sélénium et la pellagre (*Presse Médicale*, n° 11, 6-2-37).
- SELENIUM PROBLEM (*Jour. Amer. Med. Ass.*, 5 janvier 1935, p. 50).
- SMITH (M. I.), FRANKE (R. W.), WESTEALL (B. B.). — Selenium problem to Public Health (*Pub. Health. Rep.*, oct. 30, 1936).
- SMITH (M. I.), WESTFALL (B. B.), STHOLMAN (E. F.). — The elimination of selenium and distribution in the tissues (*Pub. Health. Rep.*, 27 Aug. 1937).
- SMITH (M. I.), WESTFALL (B. B.), STOHLMAN (E. F.). — Studies of the fate of selenium in the organism (*Pub. Health. Rep.*, July 15, 1938).
- SMITH (M. I.), STHOLMAN (E. F.) and LILLIE (R. D.). — Toxicity and Pathology of selenium (*Jour. Pharm.*, Aug. 1937, p. 449-471).
- STENN (F.). — Maladie Alkali. L'intoxication par le sélénium (*Arch. Pathol.*, 22, 398, 1936).
- STHOLMAN (E. F.), LILLIE (R. D.). — Toxicity and Pathology of selenium (*Jour. of Pharm. and Exper. Therapy.*, Aug. 1937, p. 449).
- TOXIC EFFECTS OF SELENIUM. — (*Jour. Amer. Med. Ass.*, 14 march 1936, p. 926).
- VIGNOLI et SAVELLI. — (*Microdosage du sélénium en Toxicologie*).

Saint-Amand (Cher), France. — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 20-10-1938.

